

打錠障害を解決するための事例研究

野網 誠

シオノギファーマ株式会社 技術開発本部 生産技術部
製剤部門 製剤1 グループ長

打錠工程における打錠障害として、キャッピングやスティッキング、質量変動や設備負荷による異常停止などがある。この打錠障害は、製剤設計やスケールアップ時に起きやすく、製剤設計時は製剤処方や造粒工程の製造条件を変更することで解決に至ることが多いが、スケールアップ時の特に生産設備へのスケールアップでは、製剤処方や造粒工程の製造条件を変更することが困難な場合もある。そこで、本発表では、生産設備へのスケールアップ時に起こった打錠障害について、打錠設備面での改善による解決方法について紹介する。

研究事例 1. 質量変動の抑制

本研究では、質量変動の抑制に関して紹介する。一般的に充てん性の劣る粉末を打錠する際に攪拌フィードシュを選択する。そこで、打錠条件を固定してフィードシュの形状 (オープン、攪拌) における打錠機回転数による質量変動 (C.V.) や錠剤硬度の評価を実施した。

その結果、Fig1 に示すようにオープンフィードシュは打錠機回転盤回転数の増加に伴い質量変動が大きくなるが、攪拌フィードシュは打錠機回転数に関わらず質量変動が安定することを確認した。これは攪拌フィードシュの攪拌羽根により充てん深さが一定となり充てん性が安定していると考えられる。一方で Fig.2 に示すように錠剤硬度はオープンフィードシュよりも低下することを確認した。これは攪拌フィードシュの攪拌羽根による滑沢剤の過剰混合の影響であると考えられる。さらに充てん性を向上させるために、オープンフィードシュでは最終堰に粉体をためるような堰形状すると打錠圧変動 (質量変動) が安定し、また定量供給機の条件を最適化することでも打錠圧変動を抑制することも可能であることを確認した。

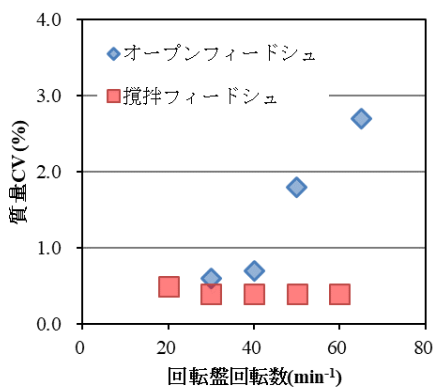


Fig.1 フィードシュの形状と質量変動

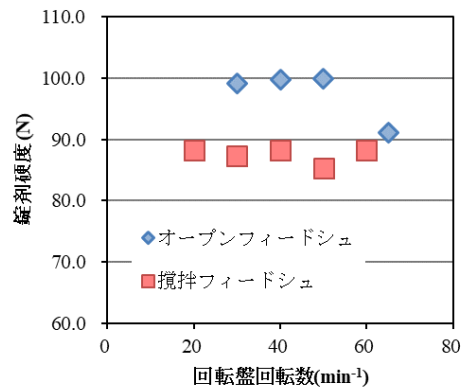


Fig.2 フィードシュの形状と錠剤硬度

研究事例 2. ラミネーション・キャッピングの抑制

本研究では、ビタミン E を含むマルチビタミン剤の開発において、生産設備へのスケールアップ時に打錠開始 60 分目からラミネーション及びキャッピングが多発した事例を紹介する。スケールアップ時に、打錠機種 (VELA5 から AQUARIUS G) ならびに杵メーカーを変更した。

ラミネーションに関しては、杵先側面と臼内面へのビタミン E の固着を認めており、脱気不良により発生したと考えた。そこで杵メーカーによる杵側面の付着を評価した結果、Fig.3 に示すように各メーカーにより表面粗さが異なっており、表面が粗いほど固着が減少することを確認した。さらに杵臼のクリアランスの影響を確認した結果、杵先表面の粗い杵メーカーではクリアランスが狭いほど固着が減少することを確認した。

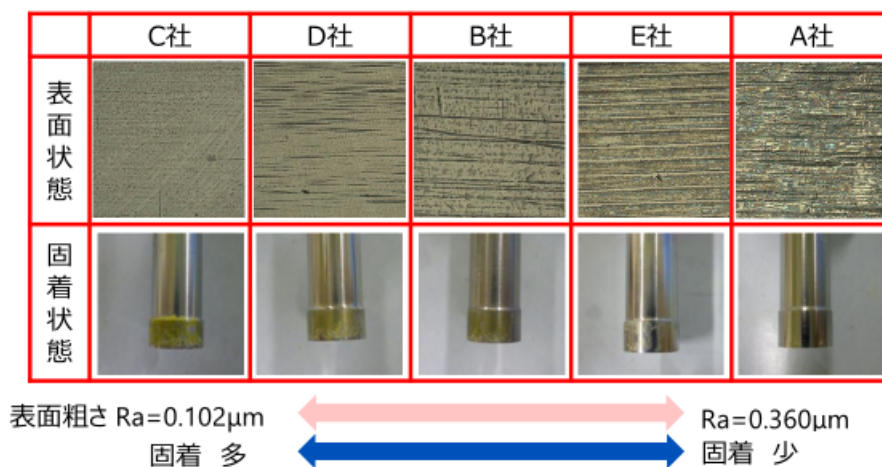


Fig.3 下杵杵先側面の表面粗さと固着状態の評価結果

キャッピングに関しては、応力の不均一性や排出時の残留壁面圧の影響を考慮して杵の形状 (R 形状、カップ深さ) について評価した。その結果、Fig.4 に示すように杵 R を大きくして糖衣錠形状よりもフィルムコーティング錠の 2 段 R 形状に、またカップ深さを小さくすることでキャッピングを抑制することを確認した。

以上から杵メーカー (杵先表面が粗いタイプ)、杵臼のクリアランス (0.03mm, 狭く)、杵形状 (2 段 R、カップ深さを小さく) を変更する対策を実施した。

		製造条件				
		A	B	C	D	E
杵仕様	R形状	3段R		2段R		
	カップ深さ	1.37mm	1.37mm	1.00mm	0.85mm	0.67mm
	杵臼クリアランス (杵公差)	0.06mm	0.03mm	0.03mm	0.03mm	0.03mm
ラミネーション		あり	なし	なし	なし	なし
キャッピング		あり	あり	あり	なし	なし

Fig.4 杵形状とキャッピング・ラミネーションの発生有無の評価結果

研究事例 3. キャッピング・特異的な摩損の抑制 (変形錠)

本研究では、有効成分が 50%量の高濃度製剤の開発において、製造設備へのスケールアップ時に打錠開始からキャッピングが多発したため、打錠機回転数を低下させてキャッピングの発生を抑制したものの、特異的な摩損（片面の先端削れ）が発生した事例を紹介する。

スケールアップ時に攪拌造粒機サイズを変更しており、これにより顆粒の粒度分布がスケールアップ前に比べると微細化していた。そのため、キャッピングは顆粒の粒度変化による圧縮性の低下が原因であると考えて、造粒条件を見直して粒度を変更前と近似させることを行った。

Fig.5 に示す特異的な摩損に関しては、常に下杵側に発生していることが判明したため、打錠機の機構を確認した。その結果、臼の角度が垂直方向であったため、先にリターン顆粒が下杵の先端に充てんされていることが判明した。さらに TSM-B タイプの杵を使用していたが、標準の最大錠径が 15mm であり錠剤径（長径）18.5mm よりも小さいことが判明した。そのため、杵先端への圧力伝達が不十分となり、且つリターン顆粒が多いために特異的な摩損が発生していることを確認した。

以上から造粒条件の見直し、フィードシュの改造、杵タイプ (TSM-D) を変更する対策を実施した。



Fig.5 特異的な摩損錠

研究事例 4. 外部滑沢装置

本研究では、外部滑沢装置を用いる製剤において、打錠時間（ロット数）に伴う滑沢剤であるステアリン酸マグネシウムの上杵摺動部の混入による上杵安全器の停止の事例を紹介する。

打錠時間が伸びたことにより、滑沢剤の上杵摺動部への混入量が増えたことが原因であるため、滑沢剤の噴霧状態の改善として外部滑沢装置の噴霧条件（噴霧風量、噴霧流量、パージ風量、吸塵圧力）を確認して上杵摺動部への混入を減らす条件に変更した。さらにユニット形状の影響も確認してパージ（エアカーテン）や吸塵力の高い形状に変更した。これにより、上杵摺動部への噴霧が小さくなったが、錠剤への外部滑沢剤の付着量は変わらないことを確認した。

以上から外部滑沢装置の運転条件やユニット形状を最適化したことで打錠可能時間は 2 倍以上延長した。

まとめ

製剤設計やスケールアップには、製剤特性を理解することも重要であるが設備に関する知識も重要である。年々、製品の開発スピードが速まっており、設備に関する知識を習得する機会が少なくなっていますので、本研究を参考して頂けましたら幸いです。

【略歴】

学歴

1993年：神戸市立工業高等専門学校 応用化学科 卒業

職歴

1993年：塩野義製薬(株)入社 製剤試製部に配属、固形製剤の製剤設計（コーティング工程）に従事

1998年：社外への製造移管業務に従事

2004年：新規添加剤 POVACOAT（PVA-copolymer）の開発に従事

2009年：一般用医薬品の開発に従事

2013年：新製品の生産立上げや医療用医薬品の品質改善業務に従事

2015年：生産技術部 製剤部門グループ長に就任

2019年：シオノギファーマ(株) 生産技術部製剤部門に配属（現在に至る）

受賞歴

2020年：日本薬剤学会から「製剤の達人」を称号授与される